

## RATA EVENIMENTELOR CARDIOVASCULARE MAJORE LA PACIENȚII EXPUȘI ANGIOPLASTIEI CORONARIANE

Carolina Dumanschi<sup>1</sup> – dr. în șt. med.,  
Victoria Ivanov<sup>1</sup> – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,  
Stela Fuior<sup>1</sup> – cercet. șt.,  
Artiom Surev<sup>1</sup> – cercet. șt.,  
Tatiana Melnic<sup>1</sup> – cercet. șt.,  
Lilia Simionov<sup>1</sup> – doctorandă,  
Svetlana Derejovsch<sup>2</sup> – doctorandă,  
<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie,  
Departamentul „Cardiologie intervențională”,  
<sup>2</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”  
*carolina\_dumanschi@yahoo.com*

### Rezumat

Intervenția coronariană percutanată (PCI), de asemenea, cunoscută sub numele de angioplastie coronariană, este o tehnică nechirurgicală pentru tratarea bolii coronariene obstructive, inclusiv angină instabilă, infarctul miocardic acut și boala coronariană multivasculară. Boala cardiacă coronariană rămâne o problemă majoră de sănătate publică în țările industrializate. Cu toate că noi strategii terapeutice sunt în dezvoltare pentru a reduce aterogeneza în arterele coronare, angioplastia este în continuare cea mai comună metodă de tratament. În acest studiu s-a urmărit rata evenimentelor coronariene majore (infarct miocardic fatal și nonfatal, AVC, sindrom coronarian acut, revascularizarea vasului țintă). Suma evenimentelor cardiovasculare a fost statistic nesemnificativă: în lotul III a fost de 18,75% vs 6,26% în lotul I și 11,04% în lotul II.

**Cuvinte-cheie:** angioplastie coronariană, evenimente cardiovasculare majore, infarct miocardic

### Summary. Evaluation of major cardiovascular events in patients undergoing coronary angioplasty

Percutaneous Coronary Intervention (PCI), also known as coronary angioplasty is a non-surgical technique for treating obstructive coronary artery disease, including unstable angina, acute myocardial infarction and multivessel coronary disease. Coronary heart disease remains a major public health problem in industrialized countries. Although we are developing therapeutic strategies to reduce atherogenesis in the coronary arteries, angioplasty is still the most common method of treatment. In this study we aimed rate of major coronary events (fatal and nonfatal myocardial infarction, stroke, acute coronary syndrome, revascularization of the target vessel). The amount of cardiovascular events was: in group III was 18,75% vs 6,26% in group I and 11.04% group II.

**Key words:** coronary angioplasty, major cardiovascular events, myocardial infarction

### Резюме. Частота основных сердечно-сосудистых событий при лечении больных после коронарной ангиопластики

Чрескожное коронарное вмешательство, также известная как коронарная ангиопластика является нехирургическим методом для лечения обструктивного заболевания коронарной артерии, в том числе нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца. Ишемическая болезнь сердца остается серьезной проблемой здравоохранения в промышленно развитых странах. Хотя мы разрабатываем терапевтические стратегии для снижения атерогенеза в коронарных артериях, ангиопластика по-прежнему является наиболее распространенным методом лечения. В данном исследовании мы наблюдали за основными коронарными событиями (фатальный и нефатальный инфаркта миокарда, инсульта, острого коронарного синдрома, реваскуляризации целевого сосуда). Количество сердечно-сосудистых событий было статистически незначимым: в III группе было 18,75%, 6,26% и 11,04% в I и II группе.

**Ключевые слова:** коронарная ангиопластика, основные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда

### Intoducere

Intervenția coronariană percutanată (PCI) reduce angina pectorală și îmbunătățește calitatea vieții la pacienții cu boala coronariană obstructivă. O limitare a PCI este apariția reacțiilor adverse majore, printre care: tromboza, restenoza, infarctul miocardic, care reduc din calitatea vieții și din beneficiile tratamentu-

lui [1]. Infarctul miocardic periprocedural poate avea un impact negativ asupra rezultatelor clinice imediate și la distanță de la PCI. De aceea, au fost elaborate diferite strategii de reducere a incidenței evenimentelor ischemice asociate cu PCI, axate în principal pe amplificarea tratamentului antitrombotic, cum ar fi utilizarea glicoproteinei IIb/IIIa, optimizarea încărcării

cu clopidogrel, utilizarea noilor agenți antiplachetari [2]. Eficacitatea PCI în comparație cu terapia medicamentoasă la pacienții cu angină pectorală stabilă a fost descrisă în mai multe trialuri clinice randomizate (COURAGE, MASS II, FAME-II), meta-analize și registre [3]. Până la sfârșitul anilor 1990 stenturile au fost integrate în majoritatea procedurilor de angioplastie coronariană percutanată. Datorită eficacității lor superioare în comparație cu angioplastia cu balon, astăzi stenturile sunt utilizate în peste 90% din procedurile de PCI [4].

Implementarea stenturilor medicale (DES) a redus marcant rata restenozei intrastent, comparativ cu stenturile metalice simple (BMS). Acest beneficiu este clar datorat proprietăților antiproliferative și citostatice ale polimerului ce acoperă stentul DES. Cu toate acestea acțiunea antiproliferativă a stenturilor DES condiționează atenuarea fenomenului de reendotelizare realizată de celulele endoteliale progenitoare circulante și rezidente, rezultând în riscul disfuncției reactivității coronariene endoteliale dependente. Leziunea acută a endoteliului coronarian este indispensabilă de procedura traumatică de stentare a stentului, care formează pe o parte condiții de activare a stresului oxidativ și infiltrare în peretele arterei abordate a celulelor proinflamatoare din fluxul sanguin, iar pe de altă parte activează procesele de migrare și proliferare celulară controlate de către oxidul nitric [5]. A. Zago și colaboratorii publică în 2012 unele din primele rezultate clinice ale stentului acoperit cu simvastatină, referințele principale fiind datele analizei cantitative a hiperplaziei neointime atestate prin intermediul ecografiei intravasculare (IVUS) la distanța de 6 luni după angioplastie [6]. Volumul neointimei la pacienții cu implantarea stentului acoperit cu simvastatină a fost semnificativ mai mic față de indicele stentului BMS, fapt ce a dat cursul implementării acestei modalități de acțiune a statinelor în cadrul angioplastiei.

În ultimul deceniu, primele experiențe cu diferite tipuri de stenturi bioabsorbabile pentru a înlocui stenturile metalice au fost studiate intens. Se speră că stenturile bioabsorbabile ar evita sau ar depăși dezavantajele stenturilor metalice. Stenturile bioabsorbabile ar evita pierderea și, probabil, ar restabili mobilitatea normală a vaselor (capacitatea de constricție și de relaxare), îmbunătățirea funcției endoteliale persistent anormale.

Date pozitive pe termen lung din două trialuri, ABSORB, folosind stenturile bioabsorbabile „Abbott”, au fost prezentate la American Heart Association în 2011 de către grupul Rotterdam. Stentul bioabsorbabil este format din acid lactic acoperit cu everolimus. Rata de evenimente majore adverse cardiace

(ECVM), la cinci ani, a fost de 3,4 la sută, fără evenimente noi raportate între șase luni și cinci ani [7].

Infarctul miocardic periprocedural, în general, definit prin întruniri de consens ca elevația izoenzimei creatinkinazei miocardice (CK-MB)  $>3 \times$  limita superioară a normalului (LSN), are loc în 5% până la 15% dintre pacienți. S-a demonstrat că creșterea CK-MB post-intervenție coronariană percutanată (PCI) este asociată cu creșterea mortalității pe termen lung, cu o creștere treptată a riscului în funcție de gradul de elevație. Infarctul miocardic periprocedural este utilizat în mod curent ca un punct final în studiile clinice și o măsură de performanță de calitate. Acești factori au adus la găsirea de noi metodologii pentru a reduce infarctul miocardic periprocedural. Principalele etologii ale infarctului miocardic periprocedural includ: disecția, compromiterea ramurilor laterale din cauza deplasării plăcii, tromboza, embolizarea distală și fenomenul no-reflow. Cu toate acestea, în ciuda unei gestionări optime îndreptate spre complicațiile mecanice și trombotice, rata de infarct miocardic periprocedural este încă prea mare, și terapiile orientate spre procesele aterosclerotice și inflamatorii în peretele vasului pot oferi beneficii suplimentare [8]. În această privință, studiul NAPLES II - un studiu deschis, randomizat a inclus 668 de pacienți statin naiv care au primit 80 mg de atorvastatină cu o zi înainte de PCI, comparativ cu pacienții fără tratament cu statine. Pacienții au fost cu angină stabilă și s-au prezentat pentru PCI. O reducere semnificativă în punctul final primar (CK-MB  $>3 \times$  LSN) a fost prezent în grupul cu statină, comparativ cu grupul de control (9,5% vs. 15,8%). Astfel s-a trasat concluzia că toți pacienții care ar trebui să urmeze PCI, ar trebui tratați cu o doză mare de statină ambulatoriu, sau cât mai curând posibil la sosirea în spital. La pacienții anterior pe tratament cu statine, nu este nerezonabil să se ia în considerare utilizarea amonte a dozelor mari, de reîn-cărcare cu cel puțin 12 ore înainte de PCI [9].

**Scopul studiului:** Evaluarea ratei evenimentelor cardiovasculare majore imediate și pe parcursul a 12 luni după angioplastia coronariană.

**Criterii de includere:** pacienții cu angină pectorală stabilă, care au urmat procedura de angioplastie coronariană.

**Criterii de excludere:**

- stenturi multiple, diferite,
- administrarea concomitentă a altor preparate cu efect de eliberare NO (carvedilol, nebivolol),
- flux coronarian încet după PCI,
- creatininemia  $>130$  mcmol/l,
- maladii hepatice active,
- insuficiența cardiacă avansată,
- reacții adverse la statine.

### Material şi metode

În cadrul IMSP Institutul de Cardiologie în perioada 2012-2014, 120 pacienţi expuşi angioplastiei au fost sub observaţie 12 luni, cu evaluare la diferite etape: etapa I – pre-PCI, etapa II – post-PCI (24 ore), etapa III – la 1 lună după PCI, etapa IV – la 3 luni după PCI, etapa V – la 6 luni după PCI şi etapa VI – la 12 luni după PCI.

### Rezultate şi discuţii

În acest studiu s-au divizat cei 120 de pacienţi în trei loturi conform designului. Lotul I prezintă 26,7% (32) de pacienţi cu implantarea stentului metalic simplu (BMS), lotul II cu 60% (72) cu implantarea stentului medicamentos (DES) şi lotul III cu 13,3% (16) cu implantarea stentului cu eliberare de simvastatină (IRIST). În toate trei loturi au predominat bărbaţii faţă de femei: în lotul I, bărbaţi au fost 81,25% (26), în lotul II au fost 76,39% (55) şi în lotul III bărbaţi au fost 93,75% (15) ( $p>0,05$ ). Pacienţii au fost atât cu infarct miocardic (IM) cu unda Q cât şi non Q. În lotul I cu unda Q erau 40,63% (13), în lotul II - 37,5% (27) şi în lotul III - 62,5% (10). Cei cu IM non Q în lotul I - 18,75% (6), în lotul II - 19,44% (14) şi în lotul III - 12,5% (2) (tab. 1). Pacienţii cu HTA au constituit în majoritate cei cu gr. II şi III. Diabetul zaharat a constituit în lotul I - 3,12% (1), lotul II - 23,61% (17), lotul III - 37,5% (6). Anterior au administrat statine până la PCI - 46,88% (15) în lotul I, în lotul II - 48,61% (35) şi în lotul III - 18,75% (3).

Tipurile de stenturi folosite pentru implantare au fost diferite în loturile de studiu, inclusiv stenturile de ultimă generaţie: bioabsorbabile şi stenturi acoperite cu simvastatină. S-au utilizat următoarele tipuri de stenturi: stenturi metalice - Vision (Abbott, SUA), Driver/Integrity (Medtronic, SUA); Liberte (Boston, SUA), KANAME (Terumo), INTEGRITY (Medtro-

nic); stenturi farmacologic active –CYPHER (Cordis, SUA) - substanţa activă sirolimus, PROMUS (Boston Sc, SUA) sau XIENCE V (Abbott, SUA) - substanţa activă everolimus, Resolute INTEGRITY (Medtronic) - substanţa activă zotarolimus, Nobori (Terumo) - substanţa activă biolimus, ABSORB- stenturi bioabsorbabile (BVS Abbott), IRIST (IHT Cordynamic) - substanţa activă simvastatină.

Segmentele abordate prin PCI: artera coronariană dreaptă a fost abordată într-un număr mai mare la cei cu BMS - 46,88% (15) faţă de de DES - 12,5% (9) şi IRIST - 12,5% (2) ( $p<0,05$ ). Artera descendentă anterioară a fost stentată în mai mare parte prin IRIST - 75% (12) şi DES - 73,61% (53) faţă de BMS - 12,08% (7) ( $p<0,05$ ). Artera circumflexă s-a abordat prin PCI mai mult la cei cu BMS - 21,87% (7) faţă de cei cu DES - 18,05% (13) şi la 6,25% (1) la cei cu IRIST ( $p>0,05$ ) (tab. 2).

În pofida faptului că stentarea a înlocuit în mare măsură angioplastia convenţională cu balon cu modul preferat de intervenţie coronariană percutanată (PCI), în ultimii ani, există controverse considerabile cu privire la meritele relative ale stenturilor metalice (BMS) şi cele cu eliberare de medicamente (DES), sau pentru ce tipuri de pacienţi şi ce tip de stent este superior.

Având în vedere că stenturile DES au dovedit a avea restenoză şi rate de revascularizare repetate inferioare faţă de cele BMS, unele studii recente au raportat mai mari rate de tromboză întrastent la pacienţii cu DES, iar acest lucru a provocat îngrijorarea cu privire la siguranţa lor [10].

În acest studiu prezenţa unui IM în anamneză a fost stabilită în baza unui eveniment documentat sau a modificărilor electrocardiografice (unde Q patologice), sau a prezenţei afectării cineticii regionale la

Tabelul 1

Caracteristica generală a loturilor de studiu

Indice	Lotul I BMS	Lotul II DES	Lotul III IRIST	P
Vârsta medie, ani (M±m)	60,78±1,31	58,25±0,85	61,19±1,45	>0,05
Bărbaţi, % (n)	81,25 (26)	76,39 (55)	93,75 (15)	>0,05
Femei, % (n)	18,75 (6)	23,61 (17)	6,25 (1)	
DZ, % (n)	3,12 (1)	23,61 (17)	37,5 (6)	<0,05
Qinfarct miocardic	40,63 (13)	37,5 (27)	6,5 (10)	>0,05
Non-Q	18,75 (6)	19,44 (14)	12,50 (5)	>0,05
Fumători curenţi, % (n)	3,12 (1)	1,39 (1)	6,25 (1)	>0,05
CT, mmol/l (M±m)	5,28±0,29	4,87±0,14	4,66±0,3	>0,05
TG, mmol/l (M±m)	2,01±0,25	1,98±0,15	2,23±0,63	>0,05
HDL-C, mmol/l (M±m)	1,23±0,04	1,17±0,02	1,18±0,03	>0,05
LDL-C, mmol/l (M±m)	2,99±0,21	2,81±0,11	2,65±0,24	>0,05
Tratament anterior cu statine % (n)	46,88 (15)	48,61 (35)	18,75(3)	>0,05

Notă: DZ – diabet zaharat, CT – colesterolul total, TG – trigliceride; HDL-C - lipoproteinele cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteinele cu densitate joasă

Tabelul 2

**Caracteristica parametrilor angiografici a loturilor de studiu**

Indice	Lotul I BMS	Lotul II DES	Lotul III IRIST	P
Numărul arterelor coronariene afectate, % (n)				
Leziuni monoronariene	3,12 (1)	15,28 (11)	37,5 (6)	<0,05
Leziuni bicoronariene	34,38 (11)	16,67 (12)	12,5 (2)	<0,05
Leziuni tricoronariene	62,5 (20)	68,06 (49)	50,0 (8)	<0,05
Stent,% n	26,7 (32)	60,0 (72)	13,3 (16)	<0,001
Segmentul abordat % n				
RCA	46,88 (15)	12,5 (9)	1,5 (2)	<0,05
LM	0	3,9 (1)	0	>0,05
LAD	12,08 (7)	73,6 (53)	75 (12)	<0,05
aCx	21,87 (7)	18,05 (13)	6,25 (1)	>0,05
D I-II	6,24 (2)	1,39 (1)	6,25 (1)	>0,05
M I-III	3,12 (1)	1,39 (1)	0	>0,05
Predilatare cu balon, % n	65,62 (21)	75 (54)	68,75 (11)	>0,05
Lungimea stentului, % n				
≤15 mm	25 (8)	13,9 (10)	37,5 (6)	>0,05
15-30 mm	62,5 (20)	59,7 (43)	62,5 (10)	
≥30 mm	12,5 (4)	26,4 (19)	0	
Supraexpandare cu balon	37,5 (12)	65,28 (47)	50,0 (8)	>0,05

Notă: RCA – artera coronariană dreaptă, LM – trunchiul arterei coronariene stângi, LAD – artera descendentă anterioară, aCx – artera circumflexă, D I-III, artera diagonală I-III, M I-III – artera marginală I-III

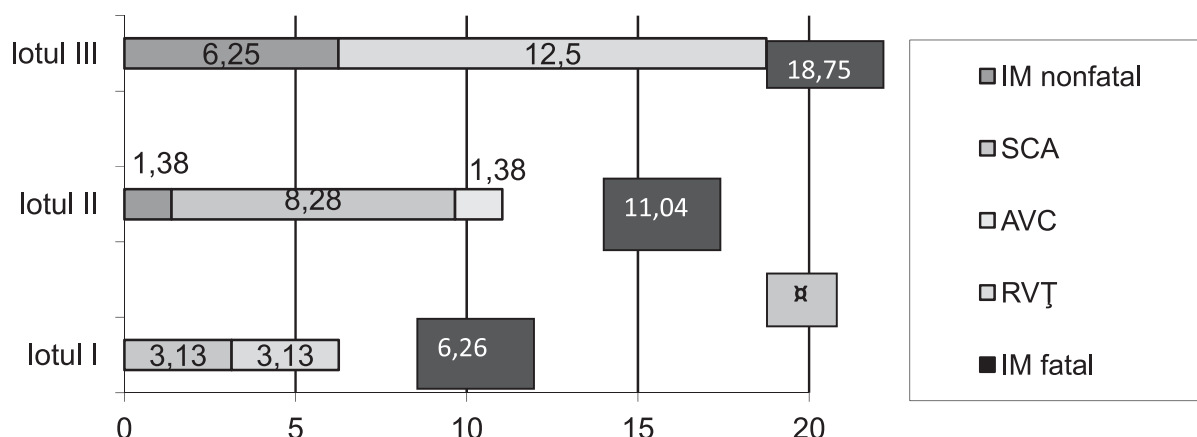


Figura 1. Suma evenimentelor cardiovasculare până la etapa de 12 luni în lotul I (stent metallic) vs lotul II (stent farmacologic activ) și lotul III (stent cu eliberare de simvastatină)

Notă: □ - p I, II >0,05, p I, III >0,05, p II, III >0,05- semnificația statistică între loturi

IM nonfatal – infarct miocardic nonfatal, SCA – sindrom coronarian acut, AVC – accident vascular acut, RVȚ – revascularizarea vasului țintă, IM fatal – infarct miocardic fatal

ECOCG. Diagnosticul de infarct miocardic periprocedural (IMP) s-a stabilit conform criteriilor: creșterea troponinei post-PCI conform datelor Ghidului European de Cardiologie pentru infarctul miocardic postprocedural (troponina cantitativă >5 x 99-a percentilă la pacienții cu valoarea normală inițială sau creșterea valorii troponinei cantitative >20%, dacă valoarea de bază este ridicată), și creșterea CK-MB post-PCI ≥3 față de limita superioară normală (LSN). Determinarea troponinei cantitative este o metodă înalt sensibilă efectuată prin colorimetrie imunologică la aparatul Siemens Dimension. Troponina este o

proteină contractilă a musculaturii striate. Complexul troponinei constă din trei componente polipeptidice distincte: troponina-C (calciu dependentă), troponina I (inhibitor actinomiozin ATP-azei) și troponina-T (tropomiozin dependentă). Complexul servește pentru reglarea interacțiunii calciu-dependente dintre miozină și actină, care joacă un rol integral în contracția musculară. Multiple rapoarte din literatura de specialitate indică că nivelul troponinei I crește la 4-8 ore de la debutul simptomelor de infarct miocardic, atinge peak-ul după 12-16 ore și rămâne ridicat 5-9 zile după infarct.

Punctele finale ale studiului au fost: IM nonfatal, fatal, AVC, SCA, revascularizarea vasului-țintă.

În lotul I (BMS) suma evenimentelor cardiovasculare (Figura 1) s-a constituit din sindrom coronarian acut manifestat la 6 luni la 3,13% (1) după PCI și revascularizarea vasului țintă peste 12 luni la 3,13% (1). În lotul II (DES) suma evenimentelor cardiovasculare – 11,04%: 1,38% (1) a suportat infarct miocardic post PCI, ponderea au fost cu sindrom coronarian acut – 8,28% (6) la diferite etape post PCI și 1,38% (1) cu AVC suportat la 6 luni după revascularizare. În lotul III suma evenimentelor cardiovasculare a fost 18,75% dintre care 12,5% (2) au fost pacienții cu revascularizarea vasului țintă (unul prin PCI și altul prin by-pass coronarian). 6,25% (1) dintre pacienți a suportat infarct miocardic nonfatal la 1 lună post PCI pe artera care a fost revascularizată.

Suma evenimentelor cardiovasculare a fost statistic nesemnificativă, chiar dacă în lotul III a fost de 18,75% vs 6,26% în lotul I și 11,04% în lotul II.

#### Bibliografie

1. Adnan K. Chhatriwalla, Lakshmi Venkitachalam, Kevin F. Kennedy, Joshua M. Stolker, Philip G. Jones, David J. Cohen, John A. Spertus, *Relationship between stent type and quality of life after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction*. I: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.021>.
2. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della D, et al. *Riva Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents:*

*evidence from a comprehensive network meta-analysis*. În: Lancet, 2012, nr. 379, p. 1393 - 1402.

3. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. *Revascularisation vs. Medical Treatment in Patients With Stable Coronary Artery Disease: A Network Meta-Analysis*. În: BMJ, 2014, 348, g3859.

4. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012: European Heart Network. Sophia Antipolis*. În: Brussels and European Society of Cardiology, 2012, 44 p.

5. Margaritis M et al. *Statins as Regulators of Redox State in the Vascular Endothelium: Beyond Lipid Lowering*. În: Antioxidants & Redox Signaling, 2014, vol. 20, nr.8, p.1198-1216.

6. Zago A, Matte B, Reginato L, et al. *First-in-Man Study of Simvastatin-Eluting Stent in de Novo Coronary Lesions*. În: Circ J, 2012, nr. 76, p. 1109-1114.

7. Morton Kern, *Bioabsorbable Stents – Where Are We Now?* Issue Number: Volume 20 - Issue 6 - June 2012.

8. Tandjung K, Basalus M, Muurman E, et al. *Incidence of Periprocedural Myocardial Infarction Following Stent Implantation: Comparison Between First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents*. În: Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2012, 80, p. 524–530.

9. Eagle K, Chopra V. *Statins Before Coronary Procedures*. În: Journal of the American College of Cardiology, 2010. vol. 56, nr. 14, p. 1099-1112.

10. Whitbeck M, Applegate R. *Second Generation Drug-Eluting Stents: A Review of the Everolimus-Eluting Platform*. În: Clin Med Insights Cardiol. 2013, vol. 7, p.115–126.